

Olaparib bij gemetastaseerd castratieresistent BRCA-gemuteerd prostaatacarcinoom na eerdere behandeling met enzalutamide of abirateron

Inleiding

Bij prostaatacarcinoom is er sprake van een grote genetische heterogeniteit. Diverse genetische afwijkingen leiden tot defecten in de reparatie van dubbelstrengsbreuken in het DNA. Bij ongeveer 20 tot 25 procent van de prostaatacarcinoompatiënten is er sprake van een dergelijk gendefect dat de cel gevoelig maakt voor behandeling met een poly-ADP-ribose-polymerase-remmer (PARP-remmer).

PARP-remmers inhiberen het herstel van breuken in enkelstrengs DNA, leidend tot celdood. Bij ongeveer 6 procent van de patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom blijkt er sprake te zijn van een pathogene somatische en/of een kiembaanvariant in een van de *BRCA*-genen of van een mutatie in het *ATM*-gen.¹ Mannen met een *BRCA*-kiembaanmutatie die een prostaatacarcinoom krijgen, hebben bij diagnose vaker prognostisch ongunstige kenmerken, zoals een initieel hogere TNM-stadiëring en Gleason-score.²

In de hier te bespreken PROfound-studie wordt olaparib vergeleken met enzalutamide of abirateron bij patiënten met een gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC) waar een eerdere behandeling met enzalutamide of abirateron heeft gefaald en die een aangetoonde mutatie hebben in 1 van de 15 meest voorkomende DNA-reparatiegenen.³

De EMA heeft olaparib recent toegelaten voor behandeling van patiënten met een mCRPC en een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie (kiembaan en/of somatisch) die ziekteprogressie hadden na eerdere therapie met in ieder geval een nieuwe hormonale behandeling.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Behandeling met olaparib werd vergeleken met enzalutamide of abirateron bij patiënten met mCRPC waar een eerdere behandeling met enzalutamide of abirateron heeft gefaald en die een aangetoonde mutatie hebben in 1 van de 15 onderzochte DNA-reparatiegenen.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de PROfound-studie wordt behandeling met olaparib vergeleken met enzalutamide of abirateron bij patiënten met mCRPC waar een eerdere behandeling met enzalutamide of abirateron heeft gefaald en die een aangetoonde mutatie hebben in 1 van de 15 DNA-reparatiegenen.

In Nederland is het gebruikelijk om als eerstelijnsbehandeling docetaxel te geven, maar een behandeling met enzalutamide of abirateron is ook een optie. Bij progressie tijdens of na docetaxel kan gekozen worden voor enzalutamide, abirateron, cabazitaxel of radium-223. In Nederland is het niet gebruikelijk, zeker niet na publicatie van de resultaten van de CARD-studie, om abirateron of enzalutamide te geven als er een eerdere behandeling met enzalutamide of abirateron gegeven is.⁴

3. Methode en kwaliteit van de studie

De PROfound-studie is een prospectieve, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) voor patiënten met een histologische bewezen mCRPC. De geïncludeerde patiënten waren minstens 18 jaar, hadden een ECOG-performancestatus van 0-2 en een goede orgaan- en beenmergfunctie. Er was ziekteprogressie onder behandeling met enzalutamide of abirateron, gegeven voor (niet-)gemetastaseerde castratieresistente ziekte of voor gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatacarcinoom. Eerdere behandeling met een taxaan was toegestaan. Gebruik van een LHRH-analoog was vereist indien er geen orchidectomie was verricht. Alle patiënten hadden een aangetoonde mutatie in 1 van de 15 gekozen DNA-reparatiegenen *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* of *RAD54L*. Mutatieanalyse werd centraal verricht (next-generation sequencing met *FoundationOne CDx*) op de primaire tumor of een metastase. →

De patiënten werden verdeeld in twee cohorten: mannen met een mutatie in *BRCA1* of *BRCA2* of in *ATM*, onafhankelijk van aan- of afwezigheid van mutaties in de andere genen (cohort A; n = 245) en mannen met een mutatie in ten minste één van de overige DNA-reparatiegenen die de cel gevoelig zou kunnen maken voor een PARP-remmer (cohort B; n = 142). In elk cohort werden de patiënten 2:1 gerandomiseerd naar een behandeling met olaparib-tabletten (tweemaal 300 mg per dag p.o.) of een antihormonale therapie van de tweede generatie, gebaseerd op de keuze van de behandelaar (enzalutamide 160 mg per dag of abirateron 1.000 mg per dag plus tweemaal daags prednison 5 mg per dag). De randomisatie werd gestratificeerd naar eerdere behandeling met taxanen (ja versus nee) en meetbare ziekte (ja versus nee). De behandeling werd gecontinueerd tot radiologische ziekteprogressie volgens *RECIST 1.1*, op basis van centraal geblindeerde beoordeling of onacceptabele toxiciteit. Na progressie werden de patiënten behandeld naar voorkeur van de lokale behandelaar. Data over vervolghandelingen zijn verzameld in deze studie. Cross-over naar olaparib was toegestaan. Dosisreductie van olaparib naar 250 mg en vervolgens naar 200 mg was toegestaan. De behandeling met olaparib werd gestaakt indien een behandelonderbreking vanwege bijwerkingen langer dan 4 weken duurde.

Het primaire eindpunt van de studie was radiologische progressievrije overleving (PFS), vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie, van patiënten met ten minste één mutatie in *BRCA1*, *BRCA2* of *ATM* (cohort A). De PFS werd gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot ziekteprogressie volgens *RECIST 1.1*, progressie van ossale laesies (PCWG3-criteria) of overlijden. Secundaire eindpunten waren PFS onafhankelijk vastgesteld in de totale populatie (cohort A en cohort B), het objectieve responspercentage (ORR), tijd tot toename van pijnklachten, overleving (OS), een daling van het PSA-gehalte met ten minste 50 procent en het percentage patiënten met conversie van het aantal circulerende tumorcellen van 5 of meer per 7,5 ml naar minder dan 5 per 7,5 ml.

Het responspercentage werd gebaseerd op het aantal patiënten dat geëvalueerd kon worden met meetbare ziekte (*RECIST 1.1*) volgens de onafhankelijke beoordelingscommissie. Een vooraf gespecificeerde gevoeligheidsanalyse voor het cross-over-

effect op OS werd verricht. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *NCI-CTC-AE v4.0*.

Een CT- of MRI-scan en botscan werd verricht voor start, daarna iedere 8 weken tot ziekteprogressie en geëvalueerd volgens *RECIST 1.1*. Een meting van het PSA werd verricht voor start, daarna iedere 4 weken gedurende 24 weken en vervolgens iedere 8 weken tot staken van de behandeling. Kwaliteit van leven werd gemeten met de *FACT-P*-vragenlijst voor start van de behandeling en daarna iedere 8 weken tot progressie. Data over vervolghandelingen zijn verzameld in deze studie.

In het ontwerp van de studie waren er in cohort A 240 patiënten en 143 events nodig om met 95 procent power en een eenzijdige alfa van 5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,53 voor progressie vast te kunnen stellen. Nadat het primaire eindpunt in cohort A significant verschillend was, werden de belangrijkste secundaire eindpunten hiërarchisch getest. Voor overleving werd de tweezijdige alfa van 5 procent gesplitst (0,01 tussentijdse analyse en 0,047 definitieve analyse) waarbij gebruik werd gemaakt van de O'Brien-Fleming-functie.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen april 2017 en november 2018 werden in 206 centra in 20 landen 4.425 patiënten gescreeend. Van 4.047 patiënten was tumorweefsel aanwezig voor analyse, waar bij 2.792 (69 procent) DNA-sequencing plaats kon vinden. Bij 778 van de 2.792 patiënten (28 procent) werd een mutatie aangetoond in 1 van de 15 vooraf gespecificeerde DNA-reparatiegenen. Van deze 778 kwamen 387 patiënten (50 procent) voor randomisatie in aanmerking.

In cohort A werden 245 patiënten gerandomiseerd: 162 patiënten in de olaparib-groep en 83 patiënten in de controlegroep. In cohort B werden 142 patiënten gerandomiseerd: 94 patiënten in de olaparib-groep en 48 patiënten in de controlegroep. In cohort A bedroeg de mediane follow-upduur 7,5 maanden in de olaparib-groep en 5,4 maanden in de controlegroep. De mediane follow-up voor OS-duur bedroeg respectievelijk 12,2 en 13,2 maanden.

De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar. De mediane leeftijd was 68 jaar en bijna

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	progressievrije overleving 19,1 versus 14,7 maanden HR: 0,69 (95%-BI: 0,50-0,97); P = 0,0175 mediane PFS: 7,4 versus 3,6 maanden HR: 0,34 (95%-BI: 0,25-0,47); P < 0,001		+ + + +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend		?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Olaparib</i> < 1% 51% 22% 18%	<i>Enzalutamide/Abirateron</i> < 1% 38% 4% 8%	+ +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	geen data bekend		?
Impact van behandeling • acceptabele behandelingslast			?
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 5.429 € 43.615		

Resultaten van PROfound-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

een kwart van de patiënten had gemetastaseerde ziekte bij het stellen van de diagnose. Ongeveer 40 procent van de patiënten had een behandeling met enzalutamide of abirateron ondergaan en ongeveer 20 procent een behandeling met zowel enzalutamide als abirateron. Bijna twee derde van de patiënten had een behandeling met docetaxel of cabazitaxel ondergaan en ongeveer 20 procent een behandeling met zowel docetaxel als cabazitaxel. Meer patiënten in de controlegroep hadden viscerale metastasen (34 versus 27 procent) en verder was in de controlegroep de

PSA-waarde voor start van de behandeling hoger (107 versus 68 mcg/l). In de controlegroep was het percentage patiënten met een ATM-mutatie lager (18 versus 24 procent). Nadat 174 van de 245 patiënten in cohort A ziekteprogressie hadden of overleden waren, vond analyse van het primaire eindpunt plaats (71 procent mature data). Het primaire eindpunt PFS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant langer in de olaparib-groep dan in de controlegroep (HR: 0,34 [95%-BI: 0,25-0,47]; P < 0,001). De mediane PFS bedroeg 7,4 maanden in de olaparib-groep en →

3,6 maanden in de controlegroep. Subgroepanalyse liet zien dat dit effect vooral was toe te schrijven aan het effect bij patiënten met een *BRCA2*-mutatie. De mediane PFS bij deze patiënten was in de olaparib-groep 10,8 maanden en in de controlegroep 3,5 maanden.

De sensitiviteitsanalyse voor PFS in cohort A, door de onderzoeker vastgesteld, toonde een HR van 0,24 (95%-BI: 0,17-0,34). De interim-analyse voor OS in cohort A (38 procent mature data) laat een niet-significant verschil zien. De mediane OS bedroeg 18,5 maanden in de olaparib-groep en 15,1 maanden in de controlegroep (HR: 0,64 [95%-BI: 0,43-0,97]; $P = 0,02$). Bij 81 procent van de patiënten in de controlegroep van cohort A vond na het vaststellen van PFS cross-over plaats.

Tijdens het *ESMO Virtual Congress 2020* zijn de finale OS-data gepresenteerd. De OS was in cohort A mediaan 19,1 maanden voor de olaparib-groep versus 14,7 maanden voor de controlegroep (HR: 0,69 [95%-BI: 0,50-0,97]; $P = 0,0175$). In cohort A was de responskans 33 procent in de olaparib-groep en 2 procent in de controlegroep. Een PSA-daling van meer dan 50 procent trad op bij respectievelijk 43 en 8 procent en een conversie van het aantal circulerende tumorcellen trad op bij respectievelijk 30 en 11 procent. De mediane duur tot progressie van pijnklachten was significant langer in de olaparib-groep in vergelijking met de controlegroep (HR: 0,44 [95%-BI: 0,22-0,91]; $P = 0,02$).

De PFS-analyse van de totale populatie (cohort A en B, secundaire eindpunt) toonde een statistisch significant langere PFS in de olaparib-groep dan in de controlegroep (HR: 0,49 [95%-BI: 0,38-0,63]; $P < 0,001$). De mediane PFS bedroeg 5,8 maanden in de olaparib-groep en 3,5 maanden in de controlegroep.

De interim-analyse voor OS van de totale populatie (41 procent mature data) laat een significant verschil zien: de mediane OS bedroeg 17,5 maanden in de olaparib-groep en 14,3 maanden in de controlegroep (HR: 0,67 [95%-BI: 0,49-0,93]; $P = 0,0063$). Bij 82 procent van de patiënten in de controlegroep van de totale populatie vond na het vaststellen van PFS cross-over plaats. De mediane behandelduur in de totale populatie was 7,4 maanden (range: 0-22,7) in de olaparib-groep en 3,9 maanden (range: 0,6-19,5) in de controlegroep.

Er zijn nog geen resultaten ten aanzien van de kwaliteit van leven beschikbaar. Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 51 procent van de patiënten in de olaparib-groep en bij 38 procent van de patiënten in de controlegroep.

De meest voorkomende bijwerkingen (alle graderingen) in de olaparib-groep en de controlegroep waren anemie (46 versus 15 procent), misselijkheid (41 versus 19 procent), vermoeidheid (41 versus 32 procent), verminderde eetlust (30 versus 18 procent), diarree (21 versus 7 procent), braken (18 versus 12 procent), obstipatie (18 versus 15 procent), rugpijn (14 versus 12 procent) en perifeer oedeem (12 versus 8 procent). Bijwerkingen van graad 3 of hoger in de olaparib-groep waren anemie (21 procent), vermoeidheid (3 procent), braken (2 procent), dyspnoe (2 procent), urineweginfectie (2 procent), misselijkheid (1 procent), verminderde eetlust (1 procent), rugpijn (< 1 procent) en artralgie (< 1 procent). Bij 4 procent van de patiënten in de olaparib-groep trad een longembolie op versus 1 procent in de controlegroep. Er trad geen MDS/AML op bij patiënten in deze studie. In totaal 3 patiënten kregen een nieuwe maligniteit: 1 in de olaparib-groep (glioom) en 2 in de controlegroep (maagcarcinoom en een *transitional cell carcinoma*). In beide groepen werd 1 overlijden gerelateerd aan de behandeling gerapporteerd.

Onderbreking van de behandeling kwam respectievelijk voor bij 45 en 18 procent en dosisreductie bij respectievelijk 22 en 4 procent. Staken van de behandeling in verband met bijwerkingen gebeurde bij 18 procent van de patiënten in de olaparib-groep en bij 8 procent van de patiënten in de controlegroep.

Discussie

De PROfound-studie werd uitgevoerd in een geselecteerde doch heterogene groep patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom en een mutatie in 1 van de 15 onderzochte DNA-reparatiegenen. In de groep met ten minste één mutatie in *BRCA1* of *BRCA2* of *ATM* (cohort A) wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt PFS van onderhoudsbehandeling met olaparib ten opzichte van behandeling met enzalutamide of abirateron (HR: 0,34 [95%-BI: 0,25-0,47]; $P < 0,001$). De mediane PFS verbeterde van 3,6 maanden naar 7,4 maanden. De resulta-

ten van dit eindpunt voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Tijdens het *ESMO Virtual Congress 2020* zijn de finale OS-data gepresenteerd met een langere OS van 19,1 maanden voor de olaparib-groep versus 14,7 maanden voor de controlegroep (HR: 0,69 [95%-BI: 0,50-0,97]; $P = 0,0175$). Opgemerkt moet worden dat cross-over naar olaparib toegestaan was bij progressie in de controlegroep; deze vond bij meer dan 80 procent daadwerkelijk plaats. Aanvullende analyses van cohort A laten zien dat het effect vooral gedreven wordt door patiënten met een *BRCA2*-mutatie.

Ook in de analyse van de totale populatie (cohort A en B, secundaire eindpunt) was de PFS statistisch significant langer in de olaparib-groep dan in de controlegroep (HR: 0,49 [95%-BI: 0,38-0,63]; $P < 0,001$). Aanvullende analyses suggereren dat de winst voor de totale populatie vooral gedreven wordt door patiënten in cohort A. De EMA heeft olaparib enkel geregistreerd voor patiënten met een *BRCA*-mutatie (kiembaan en somatisch). De effectiviteit van olaparib lijkt niet afhankelijk van wel of geen eerder gegeven chemotherapie.

Na eerdere behandeling met enzalutamide is het in Nederland niet gebruikelijk te starten met abirateron bij progressie van ziekte of vice versa, zeker niet na publicatie van de resultaten van de CARD-studie. Dit in tegenstelling tot deze studie waarin ongeveer 40 procent van de patiënten reeds een behandeling met enzalutamide of abirateron had ondergaan en ongeveer 20 procent van hen een behandeling met zowel enzalutamide als abirateron. Er zijn wel aanzienlijke bijwerkingen door de behandeling met olaparib (51 procent graad 3 of hoger). Anemie en misselijkheid waren de meest voorkomende bijwerkingen.

5. Kosten

De behandeling met olaparib 2 d.d. 300 mg kost 5.429 euro per behandelcyclus van 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 25 oktober 2020). De totale medicatiekosten bij een mediane behandelduur van 7,4 maanden komen daarmee op 43.615 euro. De behandelkosten van de alternatieve groep worden in dit rapport niet vermeld omdat die in Nederland niet meer gegeven wordt (en het verschillende behandelopties waren).

Conclusie

In de hier besproken PROfound-studie, bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom en ten minste één mutatie in het *BRCA1*-, *BRCA2*- of *ATM*-gen, toonde onderhoudstherapie met olaparib een statistisch significant langere PFS dan onderhoudstherapie met enzalutamide of abirateron (HR: 0,34 [95%-BI: 0,25-0,47]; $P < 0,001$). Tijdens het *ESMO Virtual Congress 2020* zijn de finale OS-data getoond, waarbij in olaparib-groep de OS van 19,1 maanden was versus 14,7 maanden in de controlegroep (HR: 0,69 [95%-BI: 0,50-0,97]; $P = 0,0175$). Deze resultaten voldoen aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria. ←

Referenties

- 1 Priestley P, Baber J, Lolkema MP, et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature* 2019;575(7781):210-6.
- 2 Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline mutations in *ATM* and *BRCA1/2* distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol* 2017;71(5):740-7.
- 3 De Bono JS, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091-102.
- 4 De Wit RJ, de Bono RJ, Sternberg CN et al; CARD Investigators. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(26):2506-18.
- 5 De Bono JS, Mateo J, Fizazi K, et al. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann of Oncol* 2020;31(suppl4):S507-S549.